

## 癌治療における個別治療・個別化治療 と 個性治療・個性化治療

東海大学 消化器外科 生越 喬二

昨今、癌に対するオーダーメイド医療、または、テーラーメイド医療が話題となっています。その原因の一つには、ご存知のように、2001年2月に、約32億個といわれるヒトのゲノムの配列決定が世界ゲノム研究者の国際協力チームおよびセラ・ジェノミックスから報告され、2003年4月14日にヒトゲノムの完全解読の終了が宣言されたことがまず挙げられますが、さらに、c-Kit遺伝子を持っている慢性骨髄性白血病や胃GIST (gastrointestinal submucosal tumor) 患者には、グリベック治療、肺癌患者に対するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤のイレッサ、乳癌のHER2 (ハーツウ)ホルモン受容体 (ヒト上皮細胞増殖因子2型受容体) 阻害剤 (HER2に対するモノクローナル抗体) であるハーセプチン治療のような分子標的療法 (がん細胞の異常分子に特異的に働く薬剤を用いる治療法) などが開発

され、ヒトゲノム研究の成果が医療に応用される時代となりました。ヒトゲノム研究の成果は医療を大きく変化させ、人間の福祉に貢献し、癌撲滅が可能になるだろうと期待されています。

日本語には、“テーラーメイド医療”に近い言葉として、“オーダーメイド医療”があります。“オーダーメイド医療”という言葉は“レディーメイド医療”に対する言葉として使われてきましたが、本来は和製英語で、レディーメイド (既成の医療) ではない医療 (医者が患者の注文に応じて医療を行う) であるという意味で使用されており、日本ではほぼ同じ意味合いで使用されています。一方、英語には、“テーラーメイド (tailor-made) 医療” (ぴったり合った医療 (自分が気に入った医療)) と “カスタムメイド (custom-made) 医療” ((医者または患者が) 注文した医療 (メニューが必要)) という言葉があります。昨今、医

学界で言われているのは、患者一人一人のゲノム情報に対応した、遺伝的体質に合った“テーラーメイド医療”のことで、“治療の個別化”とも言われていますが、将来的には“カスタム・テイラーメイド医療”、すなわち、治療薬剤や治療法のメニューが示され、自分にぴったり合った、気に入った医療が行われることが理想ではないかと考えられます<sup>1)</sup>。

「個別」という言葉と「個性」という言葉を辞書で引いてみると、個別：individual (ly), separate (ly) (一つずつ、別々に)、個性：personality, individuality (個々の人 (物) をそれぞれ特徴づけている性格) というように説明されています。インターネットで引いてみますと、個別学習 (一人一人のプログラムをマイペースで行う学習指導)、個別化学習：学習指導の最適化一人一人に最適なプログ

表1 癌と平和共存するには（第89回日本外科学会シンポジウム「外科腫瘍学におけるEBM」日本外科学会雑誌90:1443-1446,1989

### 1. 病態の把握

- |            |     |             |     |                |
|------------|-----|-------------|-----|----------------|
| (1) 素因     | ——— | 遺伝子         | ——— | HLA遺伝子         |
| (2) 環境     | ——— | 糖蛋白、ほか      | ——— | 急性相反応物質、免疫抑制物質 |
| (3) 癌細胞    | ——— | 癌分泌蛋白       | ——— | 腫瘍マーカー         |
| (4) 固体死の予測 | ——— | 様々な臨床パラメーター |     |                |

### 2. 治療方法の開発

- |                |     |              |
|----------------|-----|--------------|
| (1) 発癌の予防      | ——— | 遺伝子操作        |
| (2) 早期癌の発見     | ——— | 素因を加えた危険群の抽出 |
| (3) 治療法の個性化    | ——— | 素因+感受性       |
| (4) QOLを加味した治療 | ——— | 治療効果群、無効群の抽出 |

ラムを与える。個別化治療：遺伝子情報に基づいた一人一人に最適な治療、というように、教育関係、医学関係の分野では、個別化という言葉が使用されています。インターネットで“個性化”という言葉を検索しても、教育関係でのみ使用されていますが少数派で、その定義に関しては言及されていません。医学関係では、私のみが、治療の個性化という言葉を使用していることがわかりました。私は以前からこの言葉を使用していましたが、記録に残っているのは、1989年の第89回日本外科学会シンポジウム「外科腫瘍学におけるEBM」です（表1）。

今思えば、その時に、治療の個性化という言葉はあるのかと質問されたことを思い出しました。理想的には、個別化の概念は理解できますが、癌や病気そのものが多様性であり（癌（disease）とは言っているが、症候群（syndrome）である。癌

は多種類の多様（SNPs）な遺伝子の結果発生すること）、現実的には不可能であると考えられます。なぜならば、一人の患者のための治療薬として開発されても、他の人にも効果があることが推定されるので、最終的には、個々の治療法ではなく、集団の治療法となるからです。

それでは、個性化治療とは、何であるか。個性化治療：一人一人の特徴づけられた癌の病態に合わせた最適な治療（一人一人の特徴を表現するものであれば、何でもかまわない（遺伝子情報、性格特性など））というようになると考えています。

**最**近、遺伝子のSNPs（Single nucleotide polymorphisms, 1塩基多型）が疾患感受性、薬剤感受性などに関与していると注目されていますが、HLA遺伝子はヒト遺伝子群の中では最も顕著な遺伝子多型（polymorphism）を示す代表的な遺伝子

で、遺伝子の発見では非常に早く、1953年にWatson、Crickが遺伝子の2重らせん構造を発表しましたが、1954年にはDaussetによってヒトのMHC抗原（HLA抗原）の発見につながる発見がなされました。これまでに、HLA領域は遺伝子の多様性だけでなく、タンパク質の立体構造や機能が、遺伝子の中では最も詳しく研究されている領域でもあります。HLAの領域は前述したDaussetがHLAを発見した功績で1980年にノーベル賞を受賞し、1996年にはP.C.DohertyとR.M.ZinkernagelがHLAとCD4、CD8の拘束性に関する功績でノーベル賞を受賞しました。同一の領域で2度ノーベル賞を受賞したことは珍らしく、この領域が非常に注目されていることを意味していると思われます。よって、HLA遺伝子は遺伝子のSNPsの解析、多遺伝子同士の解析には非常に参考になる領域であるという点で注目され、興

味ある遺伝子であると考えています。

**現**在、著者らが行っている癌治療の個性化の方法は(HLA遺伝子(phenotype; 蛋白レベル)を指標とした癌治療班 研究班代表 小柳 泰久)<sup>2)</sup>、日本人のHLA遺伝子は多民族国家に比し似通っているという特徴を利用したものです(すなわち、分類できること)。HLA抗原を術前に測定し、20年間近く、1,000例以上の多数例で術後補助療法を行いHLAのタイプごとに患者の予後を解析した結果、患者さんのHLAタイプにより癌治療(制癌剤、免疫療法剤、手術)の効果が異なっていることを見出しました。HLA遺伝子の解読が終了しても、HLA領域のゲノム情報はマーカーに過ぎません。現在まで、術前にHLA抗原を測定し、その患者と同じHLAタイプの過去の患者群のデータを解析し、有効な治療法が存在す

ば、それを推薦しています。すなわち、患者さん同士のお見合い(pair-matching)をHLA遺伝子情報を利用して行ってきました。よって、著者が行っている治療は、現時点では正確には、HLA gene-orientedではなく、Patients classified by using HLA antigens-orientedということになり、癌治療の個別化ではなく、個性化であると考えています。しかし、この研究が成功すれば、HLA遺伝子を指標とした癌治療のオーダーメイド化の道が開かれ、治療前に薬剤治療応答性が予測でき、効果のない不必要な治療が避けられるため、国民医療・福祉への貢献や国民のQOL向上に資するものと考えられます。さらに、HLA遺伝子のDNAデータが伴ってくれば、創薬にもつながり、世界的な医学・医療への貢献を果たすことが大いに期待できると考えています。

---

[文献]

- 1) 生越喬二. 癌のテーラーメイド治療. 日本医事新報. 4106: 138-139, 2003.
- 2) K. Ogoshi, K. Iwata, M. Miyaji, K. Nakamura, Y. Kajiura, K. Nabeshima, M. Morita, J. Soeda, Y. Kondoh, T. Tajima, H. Makuuchi. A prospective study of HLA-oriented therapy: An attempt to predictive the response to anti-cancer therapy in gastric cancer. Ann. Cacer Res. Therap. 8:155-167, 2000.